



Is bilirubin/albumin ratio correlated with unbound bilirubin concentration?

Sato, Yumi

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2015-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6259号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006259>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Is bilirubin/albumin ratio correlated with unbound bilirubin concentration?

ビリルビン/アルブミン比は、アンバウンドビリルビン濃度と

相関するか？

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻
小児科学

(指導教員：飯島一誠教授)

佐藤有美

【はじめに】

新生児黄疸の管理は、核黄疸を予防するために新生児医療においては、不可欠な医療行為である。新生児生体内のビリルビンは主として赤血球ヘモグロビン由来のヘムの代謝により、ビリベルジンからビリベルジンリダターゼにより還元されて生成される。ビリルビンは血管内と血管外で通常平衡関係を維持しながら存在し、循環血液中では大半はアルブミンと強く結合しているが、皮膚、脂肪等血管外組織にも分布している。アルブミンと結合していない遊離ビリルビンである UB は、微量であるが血液脳関門を通過し、ビリルビン酸として神経細胞膜のリン脂質に結合し細胞内に取り込まれ神経毒性を惹起し、核黄疸を発症すると考えられている(“free bilirubin theory”)。1960～1970 年代に様々な UB 値を測定する方法が開発されたが測定に時間がかかったり、正確性に欠けたり等の問題点があった。Nakamura らは 1981 年に GOD-POD 法を用いて UB 濃度を迅速に測定できる UB-Analyzer を開発し、1998 年には FDA の認可を受けた。以後国内外で数多くの臨床報告に用いられてきた実績もあり、UB-Analyzer による検査が現時点では最も有用な UB 値の測定方法であると思われる。しかし、UB-Analyzer は国外へは実験レベルでしか輸出されておらず、UB 濃度を日常診療で測定することは困難であるり、UB 濃度を評価する別の指標が求められている。

[TB]:総ビリルビンモル濃度、[UB]:遊離ビリルビンモル濃度、[Alb]:総アルブミンモル濃度、[free Alb]:遊離アルブミンモル濃度、[Alb-bound bilirubin]:アルブミンに結合したビリルビンモル濃度とすると、結合定数を K として、 $K=[\text{Alb-bound bilirubin}]/[\text{free Alb}] \times [\text{UB}]$ の関係がある。 $[\text{TB}]=[\text{Alb-bound bilirubin}] + [\text{UB}]$ であるが、[UB]は[TB]に比して非常に少量であるため、[Alb-bound bilirubin]はほぼ[TB]に等しい。[free Alb]は[Alb]-[Alb-bound bilirubin]に等しい。従って、 $[\text{UB}]=[\text{TB}]/K \times ([\text{Alb}]-[\text{TB}])$ となり、[UB]は理論上 $[\text{TB}]/[\text{Alb}](\text{bilirubin/albumin}[B/A]\text{ratio})$ と相関する。

これを受けて、米国小児科学会のガイドラインでは、在胎 35 週以上の新生児黄疸における治療方針を判断する際に総ビリルビン(TB)に加えて、アンバウンドビリルビン(UB:unbound bilirubin)濃度の代わりに、ビリルビン/アルブミン(B/A)比を使用することも可能と記載されている。しかし、実際 B/A 比が正確に UB 濃度と相関するかについては、十分検討されていない。本研究は、1)在胎 35 週以上で出生した新生児において B/A 比と UB 濃度の相関を検討すること、2)B/A 比が UB 値が、高い重症黄疸児のスクリーニング方法に成り得るかを検討することを目的とした。

【対象と方法】

2007年から2009年に神戸大学病院に入院した在胎35週以上で出生した209名の健康新生児から得られた497個のサンプルを用いて、UB濃度とB/A比を比較検討した。新生児一過性多呼吸や軽症の胎便吸引症候群、初期嘔吐、母体がコントロール良好の自己免疫疾患や糖尿病の児、感染所見のない早期破水等の軽症の児を除く、重篤な病児は除外した。日齢0～14日に得られた検体を用いた。

【結果】

対象となった209名のうち、酸素投与が55%の児に施行された。輸液(糖と電解質のみ)療法が55%、抗生剤投与(Ampicillin)が14%の児に施行された。B/A比はUB濃度と有意な相関および $R^2=0.88$ と高い適合度を示した。対象の児を在胎38週以上の群($n=303$)と、在胎35～37週の群($n=194$)に分けて検討しても、同様の相関を示した(前者 $R^2=0.88$ 、後者 $R^2=0.87$)。黄疸に対する光線療法開始基準は、UB-Analyzerでは $0.6\text{ }\mu\text{g/dl}$ とされているが、UB濃度における $0.6\text{ }\mu\text{g/dl}$ はB/A比0.5に一致した。UB濃度が0.6以上と0.6未満、B/A比が0.5以上と0.5未満の児に分けて、それぞれを比較すると、UB濃度とB/A比の一致率は94%、感度51%、特異度99%、陰性反応適中率95%、陽性反応適中率77%であった。また、UB濃度が $0.6\text{ }\mu\text{g/dl}$ 未満の場合、結合定数Kは98.1であったが、 $0.6\text{ }\mu\text{g/dl}$ 以上の場合には78.1と有意に低値を示した。

【考察】

在胎35週以上の健康な新生児に限っては、B/A比はUB濃度と有意に相関した。しかし、UB濃度が0.6以上の場合、B/A比は過小評価となる可能性があり、TBが高い場合はUBを測定する必要がある。

B/A比をUB濃度の代用とすることに関しては、ホルモンや薬剤等のビリルビンのdisplacerとして働く物質の存在を考慮する必要があることや、TBが上昇すると結合性の高いアルブミンの第1結合部位からより結合性の低い第2結合部位でのビリルビン/アルブミン結合に移行すること等から、その限界について認識する必要がある。また、核黄疸のリスクファクターとされる未熟児や病的新生児においては、結合定数Kは低いとされており、B/A比は過小評価となる可能性がある。

今回は健康な在胎35週以上の児を対象とした検討であり、併用薬剤や児が病的な状態であった場合、未熟児であった場合等の、B/A比の意義については今後の検討が必要であると考えられる。また、B/A比の利用とビリルビン神経障害の軽減効果について前方視的に検討した研究はまだまだなく、長期予後を含めた結果の報告が待たれる。

【結語】

在胎35週以上の健康な新生児に限っては、B/A比はUB濃度と有意に相関した。しかし、UB濃度が0.6以上の場合、B/A比は過小評価となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 2 4 5 9 号	氏 名	佐藤 有美
論 文 題 目 Title of Dissertation	Is bilirubin/albumin ratio correlated with unbound bilirubin concentration? ビリルビン/アルブミン比は、アンバウンドビリルビン濃度と相關するか？		
審 査 委 員 Examiner	主 査 山田秀人 Chief Examiner 副 査 平井みどり Vice-examiner 副 査 河野誠司 Vice-examiner		

緒言

新生児黄疸の管理は、核黄疸を予防するために新生児医療において、不可欠な医療行為である。新生児生体内のビリルビンは主として赤血球ヘモグロビン由来のヘムの代謝により、ビリベルジンからビリベルジンリダターゼにより還元されて生成される。ビリルビンは血管内と血管外で通常平衡関係を維持しながら存在し、循環血液中では大半はアルブミンと強く結合しているが、皮膚、脂肪等血管外組織にも分布している。アルブミンと結合していない遊離ビリルビンである(unbound bilirubin, UB)は、微量であるが血液脳関門を通過し、ビリルビン酸として神経細胞膜のリン脂質に結合し細胞内に取り込まれ神経毒性を惹起し、核黄疸を発症すると考えられている("free bilirubin theory")。1960～1970年代に様々な血清 UB 濃度を測定する方法が開発されたが測定に時間がかかったり、正確性に欠けたり等の問題点があった。Nakamura らは 1981 年に GOD-POD 法を用いて血清 UB 濃度を迅速に測定できる UB-Analyzer を開発し、1998 年には FDA の認可を受けた。以後国内外

で数多くの臨床報告に用いられてきた実績もあり、UB-Analyzer による検査が現時点では最も有用な UB の測定方法であると思われる。しかし、UB-Analyzer は国外へは実験レベルでしか輸出されておらず、UB 濃度を日常診療で測定することは困難であり、UB 濃度を評価する別の指標が求められている。

[TB]:総ビリルビンモル濃度、[UB]:遊離ビリルビンモル濃度、[Alb]:総アルブミンモル濃度、[free Alb]:遊離アルブミンモル濃度、[Alb-bound bilirubin]:アルブミンに結合したビリルビンモル濃度とすると、結合定数を K として、 $K=[\text{Alb-bound bilirubin}]/[\text{free Alb}] \times [\text{UB}]$ の関係がある。[TB]=[Alb-bound bilirubin]+[UB]であるが、[UB]は[TB]に比して非常に少量であるため、[Alb-bound bilirubin]はほぼ[TB]に等しい。[free Alb]は[Alb]-[Alb-bound bilirubin]に等しい。従って、[UB]=[TB]/ $K \times ([\text{Alb}]-[\text{TB}])$ となり、[UB]は理論上[TB]/[Alb] (bilirubin/albumin[B/A]ratio)と相關する。

これを受けて、米国小児科学会のガイドラインでは、在胎 35 週以上の新生児黄疸における治療方針を判断する際に総ビリルビン (TB) に加えて、UB 濃度の代わりに、ビリルビン/アルブミン (B/A) 比を使用することも可能と記載されている。しかし、実際 B/A 比が正確に UB 濃度と相關するかについては、十分検討されていない。

目的

本研究は、1) 在胎 35 週以上で出生した新生児において B/A 比と UB 濃度の相關を検討すること、2) B/A 比は UB 濃度が高値の重症黄疸児のスクリーニング方法に成り得るかを検討することを目的とした。

対象と方法

2007 年から 2009 年に神戸大学病院に入院した在胎 35 週以上で出生した 209 名の健常新生児から得られた 497 の血清サンプルを用いて、UB 濃度と B/A 比を比較検討した。新生児一過性多呼吸や軽症の胎便吸引症候群、初期嘔吐、母体がコントロール良好の自己免疫疾患や糖尿病の児、感染所見のない早期破水等の軽症の児を除き、重篤な病児は除外した。日齢 0～14 日に得られた検体を用いた。

結果

対象となった 209 名のうち、酸素投与が 32%の児に施行された。輸液(糖と電解質のみ)療法が 55%、抗生剤投与 (Ampicillin) が 14%の児に施行された。B/A 比は UB 濃度と有意な相關および $R^2=0.88$ と高い適合度を示した。対象の児を在胎 38 週以上の群 ($n=303$) と、在胎 35～37 週の群 ($n=194$) に分けて検討しても、同様の相關を示した(前者 $R^2=0.88$ 、後者 $R^2=0.87$)。黄疸に対する光線療法開始基準は、UB-Analyzer では $0.6 \mu\text{g/dl}$ とされているが、UB 濃度における $0.6 \mu\text{g/dl}$ は B/A 比 0.5 に一致した。

UB 濃度が 0.6 以上と 0.6 未満、B/A 比が 0.5 以上と 0.5 未満の児に分けて、それぞれを

比較すると、UB 濃度と B/A 比の一致率は 94%、感度 51%、特異度 99%、陰性反応適中率 95%、陽性反応適中率 77%であった。また、UB 濃度が $0.6 \mu\text{g/dL}$ 未満の場合、結合定数 K は 98.1 であったが、 $0.6 \mu\text{g/dL}$ 以上の場合は 78.1 と有意に低値を示した。

考察

在胎 35 週以上の健常な新生児に限っては、B/A 比は UB 濃度と有意に相関した。しかし、UB 濃度が 0.6 以上の場合、B/A 比は過小評価となる可能性があった。B/A 比を UB 濃度の代用とすることに関しては、ホルモンや薬剤等のビリルビンの displacer として働く物質の存在を考慮する必要があることや、TB が上昇すると結合性の高いアルブミンの第 1 結合部位からより結合性の低い第 2 結合部位でのビリルビン/アルブミン結合に移行すること等から、その限界について認識する必要がある。また、核黄疸のリスクファクターとされる未熟児や病的新生児においては、結合定数 K は低いとされており、B/A 比は過小評価となる可能性がある。

今回は健常な在胎 35 週以上の児を対象とした検討であり、併用薬剤や児が病的な状態であった場合、未熟児であった場合等の、B/A 比の意義については今後の検討が必要であると考えられる。また、B/A 比の利用とビリルビン神経障害の軽減効果について前方視的に検討した研究はまだなく、長期予後を含めた結果の報告が待たれる。

結語

在胎 35 週以上の健常な新生児に限っては、B/A 比は UB 濃度と有意に相関した。しかし、UB 濃度が 0.6 以上の場合、B/A 比は過小評価となる可能性がある。

本研究により、健常な新生児では B/A 比は UB 濃度と相関するが、UB 濃度が 0.6 以上では B/A 比は過小評価となる可能性があることが明らかとなった。重要な知見を得たものとして価値ある研究である。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。